



Review article

**Metabotropic glutamate receptors and their ligands applications  
in neurological and psychiatric disorders**

Ali Shahraki

*Dept. Biology, Faculty of Science, University of Sistan and Baluchestan, Zahedan, Iran*

Received: 31 Oct 2010

Accepted: 9 Mar 2011

**Abstract**

Metabotropic glutamate receptors (mGluRs) consist of a large family of G-protein coupled receptors that are critical for regulating normal neuronal function in the central nervous system. The wide distribution and diverse physiological roles of various mGluR subtypes make them highly attractive targets for the treatment of a number of neurological and psychiatric disorders. The discovery of subtype selective ligands for these receptors has provided the tools to support a number of preclinical studies, suggesting the numerous therapeutic potential that lies in the ability selectively to modulate a specific mGluR subtype. mGluRs do not activate ion channels directly but instead through G-proteins activate second messenger mechanisms in the neurons. So far 8 subtypes of mGluRs have been identified which divided into three groups (Group I, II, and III) according to their sequence similarities, Signal transduction mechanisms and pharmacological properties. Depending on the receptor subtype, they might be localized at presynaptic or postsynaptic sites which regulate glutamate and other neurotransmitters release.

As I applied many mGluR ligands on hippocampal slices and observed interesting results on synaptic transmission and modulation of certain neurotransmitters such as adenosine, I intended to study their application in neurological diseases. The method was based on my experiences from researches and different seminars to evaluate last decade development on mGluRs and their ligands application in certain neurological disorders. Therefore, aim of this review article is to describe mGluRs and their role in the excitotoxicity and neuroprotection. Then, application of different mGluR ligands for the treatment of a variety of neurological disorders including schizophrenia, Parkinson's disease, anxiety disorders, epilepsy, and drug abuse has been described.

**Key words:** Metabotropic glutamate receptors, excitotoxicity, neuroprotection, neurological disorders, synaptic transmission.

\* Corresponding author e-mail: ashahraki@science.usb.ac.ir  
Available online at: www.phypha.ir/ppj

## گیرنده های متابوتروپیک گلوتامات و کاربرد داروهای موثر بر آنها در اختلالات عصبی

علی شهرکی

گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه سیستان و بلوچستان، زاهدان

پذیرش: ۱۸ اسفند ۱۳۸۹

دریافت: ۹ آبان ۱۳۸۹

### چکیده

**مقدمه:** گیرنده های متابوتروپیک گلوتامات شامل گروه بزرگی از گیرنده های متصل به پروتئین های-G هستند که نقش مهمی در تنظیم فعالیت طبیعی سلولهای دستگاه عصبی مرکزی دارند. توزیع وسیع و نقشهای فیزیولوژیک متنوع زیرواحدهای مختلف آنها در دستگاه عصبی مرکزی باعث شده است که بعنوان جایگاههای هدف ویژه ای برای درمان برخی از اختلالات عصبی و روانشناختی مورد توجه زیادی قرار گیرند. کشف لیگاندهای اختصاصی برای زیرواحدهای مختلف این گیرنده ها نیز ابزار لازم برای انجام تحقیقات پیش کلینیکی را فراهم نموده و مشخص شده است که پتانسیلهای درمانی بالقوه فراوانی در تنظیم انتخابی زیر واحد ویژه ای از گیرنده های مذکور وجود دارد. این گیرنده ها مستقیماً کانالهای یونی را فعال نمی کنند بلکه از طریق پروتئین های-G سیستم های پیام رسان ثانویه را در نورونها فعال می سازند. تا کنون هشت زیر واحد از گیرنده های متابوتروپیک گلوتامات شناسایی شده است که بر اساس تشابه توالی اسید های آمینه، مکانیسم های انتقال سیگنالها و ویژگیهای فارماکولوژیکی به سه گروه عمده I، II و III تقسیم می شوند. این گیرنده ها براساس نوع زیر واحد بصورت پیش سیناپسی یا پس سیناپسی واقع شده اند و آزاد سازی گلوتامات و سایر نوروترانسمیترها را تنظیم می کنند. از آنجایی که اینجانب تعدادی زیادی از لیگاندهای گیرنده های متابوتروپیک گلوتامات را در برشهای هیپوکامب مورد آزمایش قرار داده و نتایج جالب آنها را در انتقال سیناپسی و تنظیم برخی نوروترانسمیترها نظیر آدنوزین مشاهده نمودم، بر آن شدم تا کاربرد لیگاندهای مذکور را در اختلالات عصبی بررسی نمایم. روش کار به این صورت بوده است که براساس اطلاعاتی که از تحقیقات خود و سمینارهای مختلف داشتم و براساس پیشرفت های دهه اخیر در مورد گیرنده های متابوتروپیک گلوتامات، تلاش نمودم گیرنده های مذکور و کاربرد داروهای موثر بر آنها را در برخی بیماریهای عصبی بررسی نمایم. لذا هدف از این مقاله مروری بررسی گیرنده های متابوتروپیک گلوتامات و نقش آنها در سمیت تحریکی و محافظت نورونی می باشد. آنگاه کاربرد لیگاندهایشان در درمان تعدادی از اختلالات عصبی شامل اسکیزوفرنی، پارکینسون، اختلالات اضطراب، صرع و سوء مصرف مواد مخدر بررسی خواهد شد.

**واژه های کلیدی:** گیرنده های متابوتروپیک گلوتامات، سمیت تحریکی، محافظت نورونی، اختلالات عصبی، انتقال سیناپسی

### مقدمه

سیگنالهای آبشاری داخل سلولی را از طریق گیرنده های متصل به پروتئین-G فعال می سازد. از آن زمان به بعد معلوم شد که گلوتامات علاوه بر گیرنده های یونوتروپیک، خانواده بزرگی از گیرنده ها بنام گیرنده های متابوتروپیک گلوتامات (mGluR) را نیز فعال می سازد که از طریق پروتئین-G به سیستمهای عمل کننده داخل سلولی متصل هستند. تا کنون

در اواسط دهه ۱۹۸۰ میلادی مشخص گردید که گلوتامات

ashahraki@science.usb.ac.ir

www.phypha.ir/ppj

\* نویسنده مسئول مکاتبات:

وبگاه مجله:

mGluR4 و mGluR8 در برخی نواحی مثل هیپوکامب و شبکه بصورت پس سیناپسی بیان شده اند. گیرنده های mGluR علاوه بر نقششان در تنظیم تحریک پذیری نورونی و انتقال سیناپسی، نقشهای اساسی در تنظیم متابولیسم، نسخه برداری از ژنها، وظایف متعدد سلولهای گلیال و ارتباط سلولهای گلیال با سلولهای عصبی دارد [۴۱، ۳۱، ۱۴].

بدلیل نقشهای فیزیولوژیک متعدد زیرواحدهای mGluR، گیرنده های مذکور در تنظیم عملکردهای اصلی دستگاه عصبی مرکزی نقش فوق العاده مهمی را دارا هستند. علاوه بر این بدلیل وجود انواع مختلف این گیرنده ها ممکن است فقط زیرواحد خاصی از آنها در عملکرد ویژه ای از دستگاه عصبی شرکت داشته باشد. این موضوع فرصت فوق العاده ای را برای تولید ترکیبات یا داروهای متعددی فراهم می کند که هر کدام فقط یک عملکرد یا تعدادی عملکردهای محدود دستگاه عصبی را تحت تاثیر قرار دهد. طی سالهای قبل، تلاش برای استفاده از ترکیبات اختصاصی زیرواحد های mGluR باعث یافتن اولین ترکیبات مؤثر برای درمان اضطراب از طریق گیرنده های mGluR شده است [۵۹] و در حال حاضر ترکیبات انتخابی برای زیرواحد های متعدد mGluR کشف شده است که می توانند برای درمان اختلالات عصبی متعددی بکار گرفته شود. اینجانب بسیاری از لیگاندهای گیرنده های متابوتروپیک گلوتامات بویژه لیگاندهای مربوط به گروه I گیرنده های مذکور را در برشهای هیپوکامب مورد آزمایش قرار داده و عمدتاً نتایج جالبی را مشاهده نمودم [۴۸]. از طرفی در سمینارهای مختلف نظیر IBRO, 2007<sup>۱</sup> در ملبورن استرالیا از نزدیک نمایندگان شرکتهای داروسازی غربی را ملاقات نمودم که در زمینه کاربرد لیگاندهای مذکور و تهیه دارو برای اختلالات عصبی از لیگاندهای مذکور فعالیت می کردند. لذا بر آن شدم تا مقاله حاضر را در زمینه گیرنده های mGluR و کاربردشان به رشته تحریر درآورم. روش کار به اینصورت بوده است که تلاش نمودم بر اساس مطالعات خود و تا حد امکان با استفاده از تحقیقات دهه اخیر، آخرین پیشرفتهای در مورد گیرنده های mGluR و کاربرد آنها را بررسی نمایم. لذا هدف از این

سه گروه از گیرنده های mGluR شامل گروه I, II, III شناسایی شده است که به میزان وسیعی در سیناپسهای مختلف و مکانهای خارج از سیناپس در سلولهای گلیال و نورونهای دستگاه عصبی مرکزی توزیع شده اند. گروه I آن شامل زیرواحدهای mGluR1, mGluR5 می باشد که عمدتاً در غشای پس سیناپسی قرار دارند و تحریک پذیری نورونها را تنظیمی کنند. گروه II از زیرواحدهای mGluR2, mGluR3 و گروه III از زیرواحدهای mGluR4, mGluR6, mGluR7, mGluR8 تشکیل شده است. گیرنده های گروه II و mGluR, III غالباً در غشای پیش سیناپسی قرار دارند که در آنجا بعنوان اتورسپتور یا هتورسپتور آزادسازی نوروترانسمیترها را تنظیم می کنند [۳۱، ۱۴].

با این حال موارد استثناء زیادی هم وجود دارد و زیر واحدهای مختلف گیرنده های mGluR در سلولهای عصبی و سایر بخشها دارای نقشهای فیزیولوژیک اختصاصی بالایی می باشند. بعنوان مثال فعال شدن mGluR1 در برخی از سلولهای عصبی نظیر نورونهای دوپامینی مغز میانی باعث هیپرپلازیراسیون می شوند. همچنین گیرنده های گروه I، mGluR می توانند به صورت پیش سیناپسی هم اثر کنند و آزاد سازی نوروترانسمیترها را افزایش یا کاهش دهند. در بعضی موارد این اثر از طریق گیرنده های پس سیناپسی گروه I متابوتروپیک گلوتامات اعمال می شود و باعث آزاد سازی پیکهای برگشتی نظیر اندوکانابینوئیدها می شود در بقیه موارد عمدتاً از طریق گیرنده های گروه I، متابوتروپیک گلوتامات اعمال می شود که دارای جایگاه پیش سیناپسی هستند [۳۸]. زیرواحدهای مختلف گروه I گیرنده های mGluR معمولاً دارای نقشهای فیزیولوژیک متفاوتی در جمعیت نورونهای انفرادی هستند. بعنوان مثال در سلولهای پیرامیدل CA1 فعال شدن گیرنده های mGluR1 باعث ورود کلسیم و دپلاریزاسیون می شود در حالیکه فعال شدن گیرنده های mGluR5 جریانهای پتاسیم را مهار و جریانهای NMDA را تقویت می کنند [۲۶]. نقشهای فیزیولوژیک گروه II و III گیرنده های mGluR نیز بسیار پیچیده تر از تنظیم آزادسازی نوروترانسمیترها از غشا پیش سیناپسی است. گروه II گیرنده ها mGluR ممکن است در غشای پس سیناپسی باشند و باعث هیپرپلازیراسیون گردند. همچنین نشان داده شده است که

1. IBRO world congress of neuroscience, 12-17 july 2007, Melbourne, Australia

پروتئین های هومر و پروتئین های شانک، کمپلکس هایی را تشکیل می دهند که به عنوان پروتئین های داربستی عمل می کنند و گیرنده های گروه I متابوتروپیک را به سایر پروتئین های موجود در بخشهای پس سیناپسی نظیر دینامین<sup>۲</sup> نیز مرتبط می سازد. دینامین ۲ یک مولکول مهم در اندوسیتوز و کمپلکس های پروتئینی واکنش دهنده در گیرنده های AMPA گلوتامات می باشد. [۶۲].

گروه II در غشای پیش سیناپسی و هم در غشای پس سیناپسی یافت شده است و به پروتئینهای G متصل می شود که به صورت منفی فعالیت آدنیلیل سیکلاز را تنظیم می کند. گروه III گیرنده های mGluR شامل ۸- mGlu6, mGlu4 می باشد که عمدتاً در غشای پیش سیناپسی جای دارند و در آنجا بعنوان اتورسپتور عمل کرده و به پروتئینهای G متصل می شوند تا فعالیت آدنیلیل سیکلاز را کاهش دهند [۳۱, ۱۴].

سمیت تحرکی در سلولهای عصبی و گیرنده های متابوتروپیک گلوتامات: در مغز افراد بالغ، مرگ سلولهای عصبی می تواند در اثر بسیاری از اختلالات اتفاق بیفتد که معمولترین آنها اختلال ناگهانی در جریان خون مغز یا ایسکمی است که وقایع آن عمدتاً با وقایع زمان سکنه یکسان می باشد. عنوان می شود که مرگ سلولهای عصبی به هنگام ایسکمی از طریق سمیت تحرکی اتفاق می افتد. عبارت سمیت تحرکی که اولین بار بوسیله دکتر جان اولنی بکار رفت روندی است که در اثر آزادسازی بیش از حد گلوتامات منجر به تحریک شدید سلولهای عصبی تا حد مرگ شده و در واقع باعث فعالیت بیش از حد گیرنده های NMDA گلوتامات و بدنبال آن ورود مقادیری یون کلسیم به داخل سلولی عصبی می گردد. اگر چه مهار گیرنده های NMDA در مدل های آزمایشگاهی برای کاهش مرگ ایسکمیک سلولهای عصبی بسیار موثر بوده است ولی استفاده بالینی این روش، بدلیل اثرات جانبی روانشناختی آنتاگونیست ها NMDA مقدور نبوده است [۴۱, ۳۵, ۱۷].

در واقع سمیت تحرکی در اثر فعال شدن بیش از حد گیرنده های AMPA، NMDA و mGluR گلوتامات که منجر به افزایش بیش از حد کلسیم داخل سلولهای عصبی

مقاله مروری بررسی گیرنده های mGluR، نقش آنها در سمیت تحرکی، محافظت نورونی و کاربرد ترکیبات موثر بر آنها در درمان اختلالات عصبی نظیر اسکیزوفرنی، بیماری پارکینسون، اضطراب، صرع، سوء مصرف مواد، و غیره می باشد. گیرنده های متابوتروپیک گلوتامات و سیگنالهای داخل سلولی: گروه I گیرنده های mGluR عمدتاً در غشا پس سیناپسی قرار دارند و در اثر فعالیت آنها پروتئین G فعال شده و منجر به فعال شدن فسفولیپاز C (PLC) می شود که تولید اینوزیتول ۱ و ۴ و ۵ تری فسفات (IP3) و دی اسیل گلیسرول (DAG) را کاتالیز می کند. IP3 آزاد سازی  $Ca^{2+}$  از منابع داخل سلولی را تحریک می کند و DAG پروتئین کیناز C (PKC) را فعال می کند. حداقل ۱۲ زیرواحد مختلف PKC وجود دارد که اکثرشان بوسیله DAG فعال می شوند و باعث افزایش میزان  $Ca^{2+}$  داخل سلولی می شوند. راتهای AS/AGU سویه ای از راتهای آلبینو سوئیس می باشند که فاقد ایزوفرم  $PKC\gamma$  هستند و در سن ۱۲-۶ ماهگی دچار کاهش شدید دوپامین خارج سلولی در ناحیه استریتوم می شوند. لذا مدل با ارزشی برای مطالعه اختلالات لکوموتور و یادگیری می باشند. در مطالعات ما روی پلاستیسیته سیناپسی در برشهای هیپوکامب اختلافی بین این گروه و راتهای طبیعی آن مشاهده نشد که احتمالاً سایبرایزوفرهای PKC می توانند اثرات کمبود  $PKC\gamma$  را در پلاستیسیته سیناپسی جبران کنند [۵۰, ۱۴].

گروه I گیرنده های mGluR علاوه بر پروتئین G، به پروتئین های داخل سلولی هومر<sup>۱</sup> نیز متصل هستند. پروتئین های هومر بخشی از داربست بخشهای پس سیناپسی است که گیرنده های گروه I متابوتروپیک را از طریق گیرنده های IP3 و سایر پروتئین های داربستی نظیر پروتئین های شانک<sup>۲</sup> به ذخایر کلسیمی داخل سلولی پیوند می دهد. به نظر می رسد که پروتئین های هومر بیان و عملکرد گیرنده های گروه I، mGluR را در بخشهای متعددی سیناپس و خارج سیناپس ارتباط فیزیکی آنها با سایر کمپلکس های سیناپسی و تحت سیناپسی بعهدده دارد و عملاً گیرنده های mGluR را به گیرنده های یونوتروپیک گلوتامات نیز متصل می کند [۶۲, ۷].

برگشتی باز می شوند. آنگاه آزادسازی بیشتر یونهای  $Ca^{2+}$  و سیتوکروم C از میتوکندریها منجر به جدا شدن زنجیره انتقال الکترون از سنتز ATP می شود [۶۰، ۱۷].

در کشت سلولهای عصبی، کوئیسکولات<sup>۱</sup> اگونیست گروه I گیرنده های mGluR سمیت NMDA را افزایش داده است. مکانیسم اصلی افزایش سمیت NMDA بوسیله گیرنده های گروه I متابوتروپیک گلوتامات ممکن است برداشتن مهار  $Mg^{2+}$  از کانالهای یونی NMDA بوسیله PKC باشد. علاوه بر این تحقیقات روی اووسیت های زینوپوس نشان داده است تنظیم سمیت NMDA بوسیله گیرنده های mGluR به نوع زیر واحد گیرنده NMDA نیز بستگی دارد [۵۱]. مطالعه روی برشهای استریتوم مغز در موشهای نوع وحشی نشان داده است که دپلاریزاسیون غشاء بوسیله NMDA هم در حضور اگونیست گروه I گیرنده های mGluR یعنی ترکیب DHPG 3,5- و هم در حضور اگونیست اختصاصی گیرنده mGluR5 یعنی ترکیب CHPG افزایش یافته است. اثر مشابهی در حضور CHPG در برشهای هیپوکامب رات نیز ایجاد شده است [۲۳]. هر دو ترکیب CHPG و 3,5-DHPG جریانه های ایجاد شده بوسیله NMDA را در موشهای فاقد mGluR1 افزایش دادند. برخلاف آن در سلولهای عصبی فاقد گیرنده mGluR5 افزایش پاسخهای NMDA بوسیله هیچکدام از ترکیبات 3,5-DHPG و CHPG مشاهده نشده است. در حضور 3,5-DHPG و CHPG که آنتاگونیست رقابتی گیرنده های mGluR1 Ly367385 می باشد پاسخهای NMDA نسبت به CHPG افزایش یافته است. از طرفی اثر CHPG در برابر آنتاگونیست غیر رقابتی mGluR5 یعنی ترکیب ۲- میتل -۶- فینل اتینیل - پریدین مشاهده نشده است. لذا براساس مطالعات فوق گیرنده mGluR5 مربوط به گروه I گیرنده های mGluR در سمیت تحریک NMDA موثر است. بنابراین آنتاگونیسم گیرنده های مذکور ممکن است در بیماریهای نورودژنراتیو نظیر آلزایمر دارای اثر محافظت کننده سلولهای عصبی باشد [۳۹، ۲۳].

در سمیت تحریکی بواسطه تولیداکسید نیتریک و سوپر اکسید فعالیت بعضی نوروترانسمیترهای دیگر مثل آدنوزین نیز کاهش می یابد. حدود ۲۰ سال است که آدنوزین بعنوان یک

می شود، رخ می دهد. با فعال شدن گیرنده های AMPA سلولهای عصبی دپلاریزه می شوند و بدنال آن یون  $Mg^{2+}$  از گیرنده های NMDA کنار می رود. در نتیجه گیرنده های مذکور فعال شده و یون کلسیم وارد سلولهای مذکور می شود. از طرفی در اثر دپلاریزاسیون غشاء پیش سیناپسی کانالهای کلسیمی وابسته به ولتاژ باز می شوند و باعث آزادسازی بیشتر گلوتامات و در نتیجه گیرنده های mGluR هم فعال می شوند. در اثر فعالیت گیرنده های مذکور یون  $Ca^{2+}$  از شبکه آندوپلاسمی به فضای داخل سلولی نورونها آزاد می شود. فعال شدن گیرنده گروه I، mGluR باعث هیدرولیز PI گشته و بدنال آن کلسیم داخل سلول افزایش می یابد و پروتئین کیناز C (PKC) فعال می شود. اگر این وقایع داخل سلولی با مکانیسم های دیگری که باعث افزایش پایدار  $Ca^{2+}$  داخل سلولی می گردد، ترکیب شود، سمیت تحریکی برای سلول بوجود می آید [۴۱، ۴].

افزایش کلسیم از طریق مسیرهای مختلفی سمیت تحریکی را در نورونها تحت تاثیر قرار می هد که عبارتند از: افزایش گلوتامات، فعال ساختن پروتئازها و لیپازها که باعث صدمه به غشای سلولی می شوند، فعال ساختن آنزیم نیتریک اکسیداز سینتاز که باعث تولید اکسید نیتریک می شود. مقادیر زیاد اکسید نیتریک باعث تولید پراکسی نیتريت و رادیکالهای آزاد هیدروکسیل می شود که بسیاری از مولکولهای حیاتی مهم سلول نظیر لیپیدهای غشاء، پروتئین ها و DNA را آسیب می رساند و برگرداندن گلوتامات را به فضای پیش سیناپسی و سلولهای مجاور سیناپس مهار می کند [۴۱، ۱۷].

افزایش ورود کلسیم به داخل سیتوپلاسم باعث افزایش یونهای  $Ca^{2+}$  در میتوکندریها و اختلال در عملکرد آنها نیز می گردد. در نتیجه باعث کاهش سنتز ATP و فعال شدن بعضی آنزیمها و نهایتا متلاشی شدن DNA می شود. از طرفی سنتز گونه های واکنش زای اکسیژن در میتوکندریها آنزیم - ATPase  $Ca^{2+}$  را مهار می کند ولذا توانایی غشای سلولهای عصبی را برای خارج ساختن یونهای  $Ca^{2+}$  کاهش می دهد. این روند به نوبه خود باعث افزایش بیشتر یونهای  $Ca^{2+}$  در میتوکندریها می شود.

وقتی غلظت کلسیم در میتوکندریها به یک آستانه ای برسد، منافذ انتقالی نفوذپذیر میتوکندریها به طور غیر قابل

1. Quisqualate

می دهند تحریک گروه I گیرنده های mGluR می تواند دارای اثر محافظت کننده نورونی باشد. این شواهد از مطالعات اکسیدنتیرییک، مرگ سلولی در اثر ایسکمی یا سمیت NMDA بدست آمده است. اثر محافظت کننده نورونی بوسیله گیرنده های mGluR نیاز به فعال شدن پروتئین کیناز C دارد. لذا گمان می رود که گروه I گیرنده ها mGluR که با سیگنالهای داخلی سلولی IP3/DAG/PKC مرتبط هستند در ایجاد اثر مذکور دخالت دارند [۲۵، ۴۷].

گیرنده های گروه II و III متابوتروپیک گلوتامات هم به طور پیش سیناپسی عمل می کنند تا آزاد سازی گلوتامات وابسته به کلسیم را کاهش دهند و از این طریق دارای اثر محافظت کننده نورونی هستند. توانایی گیرنده های گروه II و III برای تنظیم فعالیت آدنیلات سیکلاز ممکن است باعث اثرات محافظت کننده نورونی آنها در برابر سمیت NMDA باشد [۴]. بررسی اطلاعات حاصل از آنالیز میکروآرای cDNA نشان داده است که اثر محافظت کننده نورونی گروه I گیرنده - های mGluR در برابر مرگ سلولی ایجاد شده در اثر فعالیت گیرنده های NMDA در اثر کاهش متعادل تحریک پذیری سیناپسی و عصبی به همراه کاهش التهاب، کاهش سیگنالهای مسیر مرگ سلولی، چسبندگی سلولی و تغییر در فعالیت نسخه برداری بوده است [۴]. در ادامه نقش گیرنده های mGluR اختلالات مختلف دستگاه عصبی و کاربرد لیگاند های آنها برای درمان اختلالات مذکور را بررسی می کنیم.

اسکیزوفرنی: اسکیزوفرنی یک اختلال ذهنی مزمن و پیچیده است که در اثر اختلال در تحریک پذیری و پلاستیسیته نورونها در ساختارهای لیمبیک رخ می دهد. این اختلالات باعث بروز علائم مثبت رفتاری نظیر توهم، هذیان گویی، اختلالات رفتاری و علائم منفی نظیر گوشه گیری اجتماعی، عدم عاطفه، بی علاقگی، بی پردگی و سایر علائم رفتاری شامل کم هوشی، حرکات عضلانی، کاهش دقت و انگیزه می شود. اکثر داروهای معمول تجویزی ضدروانپزشی برای این بیماری روی گیرنده ها دوپامین عمل می کنند [۵۴]. مطالعات پیش کلینیکی و کلینیکی در دهه اخیر نشان داده است که آگونیست های گروه II گیرنده های mGluR بعنوان

ترکیب محافظت کننده اعصاب شناخته شده است. این اثر آن بدلیل هیپرپلاریزاسیون مستقیم سلولهای عصبی، کاهش آزادسازی گلوتامات و کاهش مقادیر کلسیم داخل سلولی می باشد. مطالعات ما روی برشهای هیپوکامب نشان داد که اکسیدنتیرییک باعث کاهش اثرات این ترکیب محافظت کننده نورونی می شود [۵۳، ۴۹].

همچنین تحقیقات ما نشان داد که گیرنده های متابوتروپیک گلوتامات نیز در هیپوکامب آزادسازی آدنوزین را کاهش می دهند. با استفاده از ترکیب LY367385 که آنتاگونیست mGlu<sub>1a</sub> می باشد، مشخص گردید زیر واحد مذکور که مربوط به گروه I mGluR است، مسئول کاهش اثر آدنوزین از طریق گیرنده های A1 آن می باشد. از طرفی واکنش بین آدنوزین و گلوتامات برای حداقل ۶۰ دقیقه ادامه داشت که حاکی از آنست که حتی افزایش کوتاه و گذرا گلوتامات خارج سلولی می تواند تغییرات طولانی مدتی را روی گیرنده های آدنوزین ایجاد کند [۴۸]. با توجه به اینکه فعال شدن گیرنده های گروه I mGluR می تواند فعالیت گیرنده های NMDA را از طریق پروتئین کیناز C تسهیل کند [۳، ۴۳]، به نظر می رسد که کاهش اثر آدنوزین بوسیله آگونیست های گروه I mGluR به صورت غیر مستقیم ناشی از تسهیل فعالیت گیرنده های NMDA باشد. بخصوص که واکنش بین آدنوزین و گروه I mGluR بوسیله آنتاگونیست گیرنده NMDA یعنی ترکیب 2AP5 مهار گردید [۴۸].

گیرنده های متابوتروپیک گلوتامات و محافظت نورونی: نقش های گیرنده های mGluR در اثرات نورتوکسیک و محافظت کننده نورونی به مقدار کمی شناخته شده است. اکثر مطالعاتی که به اثرات نورتوکسیک این ترکیبات اشاره می کنند به دلیل شواهدی است که نشان می دهند آگونیستهای گروه I اثرات NMDA را تقویت می کنند و آنتاگونیستهای این گروه دارای اثر محافظت کننده نورونی هستند و یا اینکه گیرنده های mGluR فعالیت ایجاد صرع را افزایش می دهند. علاوه بر این کاربرد همزمان آگونیست غیر انتخابی mGluR یعنی ترکیب ACPD یا آگونیست اختصاصی گروه I، DHPG و NMDA در کشت ها سلولی، نورونهای کورتکس و هیپوکامب سمی بوده اند [۱۳، ۱].

از طرفی شواهد قابل اعتماد دیگری وجود دارد که نشان

#### 1. cDNA microarray

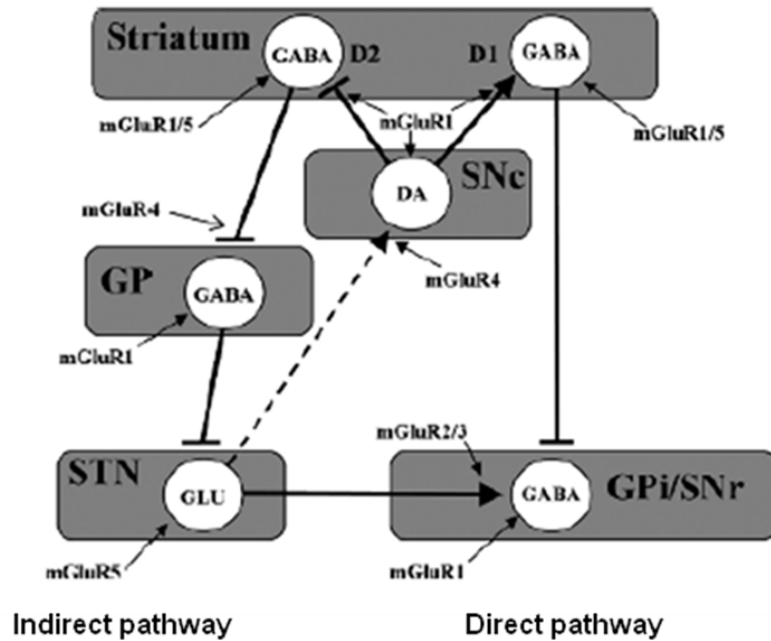
گلوتامات عمل نمی کند ولی آزاد سازی گلوتامات را در مغز کاهش می دهد [۵۴]. مطالعات نشان داده است که لاموتریزین ممکن است بعنوان یک درمان توأم در مورد بعضی بیماران بخصوص جهت درمان علائم مثبت اسکیزوفرنی با داروی قوی و موثر دیگری به کار رود. پیش داروی Ly2140023 با دوز ۸۰ میلی گرم در روز به تنهایی یک درمان موثر و بی خطر برای درمان علائم مثبت، منفی و سایر علائم در بیماران اسکیزوفرنی بوده است [۳۷]. افزایش پرولاکتین خون یکی از مشکلاتی است که به کرات در بیماران درمان شده با داروهای تیپیک ضدروانپریشی و حتی با داروهای غیر تیپیک ضد روانپریشی نظیر کلوزاپین دیده می شود. افزایش پرولاکتین به صورت طولانی مدت باعث اختلالات اندوکراین نظیر ناباروری، اختلال در عملکرد جنسی، فقدان قاعدگی، ترشح زیاد شیر و پوکی استخوان می شود حتی افزایش پرولاکتین در بیماران درمان شده با اولانزاپین هم در هفته دوم بعد از درمان دیده شده است اما در بیماران درمان شده با Ly2140023 و اولانزاپین به طور متوسط میزان پرولاکتین سرم کاهش یافته است و کاهش جزئی در وزن و اندیکس تراکم بدن دیده شده است. البته این مطالعه به مدت ۴ هفته میزان پرولاکتین را بررسی کرده است، لذا برای ارزیابی دقیق تر میزان پرولاکتین لازم است تحقیقات بیشتر در مدت زمان طولانی تری انجام پذیرد [۳۷].

در سالهای اخیر واکنش متقابل مستقیم بین گیرنده های mGluR2 و 5-HT2A بعنوان مکانیسم اثرات ضد روان پریشی اگونیست های mGluR2 مطرح شده است. گیرنده های 5-HT2A بوسیله ترکیبات توهم زا نظیر LSD فعال می شوند و بوسیله ترکیبات ضد روان پریشی غیر تیپیک نظیر کلوزاپین مهار می شوند. فعال شدن گیرنده های 5-HT2A باعث افزایش قابل توجه پتانسیلهای تحریکی خودبخودی پس سیناپسی در سیناپسهای تالاموس-کورتکس در بخش میانی کورتکس پری فرونتال می شود. عنوان می شود که افزایش فعالیت خودبخودی در این سیناپس در بعضی جنبه های اسکیزوفرنی دخالت دارد. جالب توجه اینکه مشخص شده است فعال شدن گیرنده های mGluR2 به مقدار زیادی آزاد سازی سروتونین در پتانسیلهای تحریکی خودبخودی پس سیناپسی را در سیناپسهای تالاموس-کورتکس کاهش می دهد. لذا

درمانهای جدید برای اختلالات اضطراب و اسکیزوفرنی حائز اهمیت هستند. اگونیست های اختصاصی گیرنده های مذکور نظیر Ly354740 و ترکیبات وابسته به آن دارای اثرات قوی ضد اضطراب و اثرات ضد روان پریشی در مدل های حیوانی بوده و در درمان اضطراب و اسکیزوفرنی موثر بوده اند [۴۶، ۱۱].

تغییر انتقال سیناپسی گلوتامات بعنوان عامل ایجاد کننده اسکیزوفرنی برای چند دهه مطرح بوده است تا اینکه در سال ۲۰۰۷ گیرنده های mGluR2/3 بعنوان رهیافت جدید برای درمان اسکیزوفرنی بعد از آزمایشات روی مدل های حیوانی اسکیزوفرنی، در انسانهای مبتلا به این بیماری نیز مورد ارزیابی قرار گرفته است [۳۷]. ترکیب Ly404039 که یک اگونیست انتخابی برای گیرنده های mGluR 2/3 می باشد در مدل های حیوانی اثرات ضدروانپریشی داشته است. براساس این اطلاعات ترکیب مذکور در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی نیز مورد ارزیابی قرار گرفته است و نتایج کاملاً رضایت بخشی بدست آمده است. خود ترکیب Ly404039 یک اگونیست انتخابی بالایی برای گیرنده های mGluR 2/3 انسانی و رات می باشد، اما جذب آن از طریق خوراکی کم می باشد. لذا بدنبال آن ترکیب Ly2140023 که یک آمید متیونین از Ly404039 می باشد کشف گردید تا بعنوان یک پیش داروی موثر در انسان قابل استفاده باشد. Ly2140023 بعد از جذب به طور موثری هیدرولیز می شود و تبدیل به اگونیست فعال mGluR2/3 یعنی ترکیب Ly404039 می شود که قابلیت دسترسی حیاتی آن حدود ۴۹٪ خواهد بود. برخلاف Ly404039 ترکیب Ly2140023 تمایلی برای گیرنده های mGluR 2/3 یا سایر گیرنده های دستگاه عصبی مرکزی در انسان و رات ندارد [۳۷، ۶].

Ly2140023 اولین ترکیبی مؤثر روی گیرنده های mGluR است که برای درمان اسکیزوفرنی در انسان مورد مطالعه قرار گرفته است. عنوان می شود که این ترکیب اثرش را از طریق کاهش آزاد سازی گلوتامات از بخش پیش سیناپسی در سیناپس های دستگاه لیمبیک که این گیرنده ها بیان شده اند، اعمال می کند. به هر حال سایر ترکیبات که به طور مستقیم یا غیر مستقیم انتقال سیناپسی گلوتامات را تنظیم می کنند قبلاً برای درمان اسکیزوفرنی کشف شده اند بعنوان مثال داروی ضد تشنج لاموتریزین مستقیماً روی گیرنده های



شکل ۱- موقعیت زیرواحدهای mGluR در مدار حرکتی عقده های قاعده ای. عملکرد فیزیولوژیک طبیعی این بخشها نیاز به تعادل دقیق و کامل بین اثرات مهارى هسته های خروجی (گلبوس پالیدوس داخلی و جسم تیره رتیکولار (Gpi/SNr) از طریق مسیر مستقیم و اثرات تحریکی از طریق مسیر غیر مستقیم دارد. بدلیل توزیع زیرواحدهای mGluR در سراسر مدار عقده های قاعده ای، گیرنده های مذکور جایگاههای هدف مناسبی برای تنظیم فعالیت این مدار هستند. فلشها نمایانگر انتقال سیناپسی تحریکی، خطوط عمودی نمایانگر انتقال سیناپسی مهارى می باشند. فلش نقطه چین هم نشان می دهد که چگونه افزایش فعالیت در مسیر غیرمستقیم ممکن است باعث آسیب نورونهای دوپامینرژیک جسم تیره متراکم (SNc) بوسیله سمیت تحریکی گردد. موقعیت زیرواحدهای mGluR در جسم سلولی و پایانه های پیش سیناپسی مشخص شده است (اقتباس از رفرانس شماره ۶). DA: دوپامین و GLU: گلوتامات

خارجی و هسته زیر تالاموس<sup>۳</sup> ارسال می کند (تصویر شماره ۱). در حالیکه مسیر مستقیم باعث کاهش فعالیت هسته های خروجی می شود، سیگنالهای مسیر غیر مستقیم باعث افزایش اثر خروجی هسته های مذکور می شود. برای عملکرد فیزیولوژیک این نواحی تعادل دقیقی بین مهار هسته ها از طریق مسیر مستقیم و تحریک آنها از طریق مسیر غیر مستقیم ضروری است [۳۶، ۶].

مطالعات اخیر عنوان کرده اند که از دست رفتن نورونهای دوپامینی جسم تیره متراکم<sup>۴</sup> به استریتوم در بیماران مبتلا به پارکینسون باعث افزایش فعالیت مسیر غیر مستقیم می شود تا مسیر مستقیم. در نتیجه افزایش اثر مهارى خروجی از گلبوس پالیدوس داخلی و جسم تیره رتیکولار باعث کاهش فعالیت مسیر تالاموس- کورتکس گشته و منجر به علائم حرکتی مربوط به بیماری پارکینسون می شود. بنابراین عوامل

واکنشهای متقابل عملی بین گیرنده های 5HT2A و mGluR2 ممکن است در فعالیت ضد روان پریشی آگونیست های گروه II حائز اهمیت باشد [۱۸].

بیماری پارکینسون: پیشرفتهای هیجان انگیز در باره توزیع و عملکرد زیرواحدهای mGluR در مدارهای عقده های قاعده ای مغز نویدبخش استفاده از گیرنده های مذکور بعنوان جایگاههای هدف برای درمانهای جدید بیماری پارکینسون را می دهد. سیستم عقده های قاعده ای مغز مسئول کنترل رفتارهای حرکتی فرد می باشد. در این سیستم ناحیه استریتوم سیگنالهای ورودی را دریافت می کند، در حالیکه جسم تیره رتیکولار<sup>۱</sup> و پالیدوس گلبوس داخلی<sup>۲</sup> بعنوان هسته های عصبی خروجی اولیه آن هستند. استریتوم سیگنالهای مهارى را از طریق نورونهای GABA به این هسته های خروجی هم بطور مستقیم و هم بطور غیر مستقیم از طریق گلبوس پالیدوس

3. Subthalamic nucleus  
4. Substantia nigra compacta

1. Substantia nigra pars reticulata  
2. Internal globus pallidus



فارماکولوژیک که انتقال سیناپسی خالص را در مسیر غیر مستقیم کاهش دهند، برای درمان علائم بیماری پارکینسون مفید خواهند بود. علاوه بر این عنوان شده است که کاهش انتقال سیناپسی از طریق مسیر غیر مستقیم از طریق کاهش اثر تحریکی بیش از حد روی نورونهای دوپامینرژیک پیشرفت بیماری پارکینسون را نیز کند می سازد [۶].

مطالعات ایمینوهیستوشیمیایی نشان داده است که گیرنده های mGluR4 به مقدار زیادی در ترمینالهای پیش سیناپسی استتاله های استریتوم به گلبوس پالیدوس خارجی که اولین سیناپس در مسیر غیر مستقیم می باشد، وجود دارند. از طرفی مطالعات Patch-calmp نشان داده است که فعال شدن mGluR4 باعث کاهش قابل ملاحظه ای در انتقال سیناپسی در این سیناپس بسیار مهم می شود. در سالهای اخیر یک افزایش دهنده اثر mGluR4 تحت عنوان PHCCC کشف شده است که مستقیماً mGluR4 را فعال نمی کند بلکه فعال شدن این گیرنده بوسیله گلوتامات یا L-AP4 (آگونیست گروه III گیرنده های mGluR) را به میزان زیادی افزایش می دهد. جالب توجه اینکه اثر mGluR4 را در سیناپس استریتوپالیدال نیز افزایش می دهد و اثرات ضد پارکینسونی قابل ملاحظه ای را در مدل های موش مبتلا به پارکینسون پس از تزریق داخل بطن مغز نشان داده است.

قابل ذکر است که اثرات ضد پارکینسونی آن با اثرات ضد پارکینسونی L-DOPA و آگونیست های دوپامین برابری کرده است. بنابراین آگونیست ها و افزایش دهنده های اثر mGluR4 ترکیبات هیجان انگیزی برای کاهش علائم پارکینسون می باشند [۳۰، ۲۲، ۶].

افزایش دهنده های اثر mGluR4 علاوه بر درمان علائم پارکینسون روند پیشرفت این بیماری را نیز کند می سازند. تحقیقات نشان داده است که تزریق سیستمیک PHCCC تخریب نورونی جسم تیره به استریتوم را در موشهایی که در اثر MPTP به پارکینسون مبتلا شده اند، کاهش داده است. به نظر می رسد افزایش فعالیت مسیر غیر مستقیم نه تنها در اختلالات حرکتی نقش دارد، بلکه در آسیب نورونهای دوپامینرژیک جسم تیره متراکم نیز در اثر سمیت تحریکی دخالت داشته باشد. زیرا استتاله های نورونهای گلوتاماتی استریتوم هم به هسته های خروجی عقده های قاعده ای رفته و هم در

نورونهای دوپامینرژیک جسم تیره وجود دارد [۵۷]. گیرنده های گروه I، mGluR نیز در سراسر سیستم عقده قاعده ای حضور دارند و فعالیت بخشهای مختلف این مسیر حرکتی را تنظیم می کنند. به همین دلیل بعضی مطالعات عنوان کرده اند که استفاده از آنتاگونیست های گروه I، mGluR بخصوص آنتاگونیست های، mGluR5 ممکن است در درمان بیماری پارکینسون مفید باشند.

گیرنده های mGluR5 در غشای پس سیناپسی با گیرنده های  $A_{2a}$  آدنوزین، دوپامین و NMDA، به همراه یکدیگر قرار گرفته اند و سنتز پروتئین موضعی و ترجمه mRNA در سیناپس ها را تنظیم می کنند. لذا جایگاه آن به طور ایده آل به نحوی قرار گرفته است که پلاستیسیته سیناپسی را کنترل می کند. به نظر می رسد که در برخی از اختلالات نورودژنراتیو من جمله بیمار پارکینسون اختلال در پلاستیسیته سیناپسی بوقوع پیوندد. لذا تنظیم فارماکولوژیکی mGluR5 می تواند بطور بالقوه روش درمانی جدیدی را برای درمان چنین اختلالاتی هم بعنوان درمان علامتی و هم بعنوان اهداف محافظت نورونی فراهم کند [۴۴].

دوپامین یک تنظیم پیچیده ای از انتقال سیناپسی گلوتامات را در مدارهای عقده قاعده ای از طریق اثرات مختلف روی نورونها استریتوپالیدال و استریتونیگرال از طریق گیرنده های D1, D2 اعمال می کند. در بیماری پارکینسون از دست دادن دوپامین باعث عدم تعادل در دیگر نوروترانسمیترها و عمدتاً نوروترانسمیترهای تحریکی می شود. با استفاده از تکنیکهای جدید توزیع mGluR5 در مغز پرایماتها و جوندگان مورد ارزیابی قرار گرفته است و اثرات تخریب اعصاب دوپامین در حیوانات مبتلا به پارکینسون بررسی شده است. در این مطالعه مشخص شد داروهایی که جایگاه هدفشان گیرنده mGluR5 می باشد، ممکن است بعنوان رهیافت جدیدی برای کاهش انتقال سیناپسی گلوتامات در مواردیکه بطور غیر طبیعی افزایش یافته است، مؤثر باشند. علاوه بر این معلوم شده است که آنتاگونیست های mGluR5 دارای اثرات درمانی امید بخشی برای درمان دیسکنزی L-DOPA نیز می باشند. مهار گیرنده های mGluR5 نقش مهمی در بهبودی علائم پارکینسون در حیوانات آزمایشگاهی که بطور تجربی به بیماری پارکینسون مبتلا شده اند چه بصورت درمان تکی و چه بصورت ترکیب با

پایین بود. برای حل این مشکل کارکنان الی لیلی پیش دارویی را تولید کردند تا قابلیت دسترسی حیاتی را افزایش دهند. این پیش دارو LY544344 بود که به صورت فعال از دیواره روده جذب گردش خون گشته و در آنجا متابولیزه و تبدیل به ماده فعال LY354740 می شود. تخمین زده می شود که در مطالعات روی حیوانات آزمایشگاهی در اثر این پیش دارو قابلیت دسترسی حیاتی LY354740 به میزان ۸۵ درصد افزایش یابد، در حالیکه به هنگام تجویز خوراکی خود این دارو فقط حدود ۱۰ درصد آن جذب می شود. مطالعه پیشدارو در موش و انسان، اثرات ضد اضطراب رضایت بخشی را نشان داده است و به طور معنی داری دوز دارو نیز کاهش یافته است. با این حال آزمایشات کلینیکی بیشتری می بایست انجام گیرد تا میزان موثر بودن این ترکیب در درمان اختلالات اضطراب سنجدیده شود [۹، ۶].

دو ترکیب دیگر نیز بوسیله کمپانی الی لیلی بعنوان فعال کننده mGluR2 تحت عناوین LY487379 و BINA معرفی شده است. این ترکیبات به مقدار زیادی فعال کننده های انتخابی mGluR2 هستند و اثر ناچیزی روی mGluR3 یا سایر زیرواحدهای mGluR دارند. به همین دلیل ترکیبات مذکور ممکن است باعث پیشرفت قابل ملاحظه ای در درمان اختلالات اضطراب گردند [۴۵].

اثر ضد اضطرابی آنتاگونیست های mGluR5: گروه I، گیرنده های mGluR شامل mGluR1 و mGluR5 می باشد که عمدتاً در غشای پس سیناپسی قرار گرفته اند و از طریق فسفولیپاز C باعث افزایش آزادسازی کلسیم داخل سلولی می شوند و در نتیجه اثرات تحریکی گلوتامات را تسهیل می کنند. بدلیل حضور فوق العاده زیاد نوروترانسمیتر گلوتامات در مدارهای لیمبیک و بخش قدامی مغز، به نظر می رسد که این مدارها در پاتولوژی اختلالات اضطراب دخالت دارند. از مدتها قبل دانشمندان به این فکر افتادند که آنتاگونیست های گروه I، mGluR ممکن است دارای اثرات درمانی باشند. زیر واحد mGluR5، بویژه در نواحی مغز که در پرورده های احساسی دخالت دارند و تحت عنوان دستگاه لیمبیک خوانده می شود به مقدار زیادی یافت می شود. این نواحی شامل استراتوم شکمی، کورتکس و هیپوکامپ می باشد. زیر واحد مذکور به مقدار زیادی بعنوان نقطه هدف برای تولید و گسترش

دوز پائین L-DOPA داشته است. در واقع آنتاگونیست mGluR5 یعنی ترکیب MPEP اختلال حرکتی را از طریق برگرداندن فعالیت هسته زیر تالاموس و جسم تیره متراکم از حالت بیش فعال به حالت طبیعی بهبودی می بخشد. L-DOPA هم فعالیت دوپامین را در سطح استریتوم به حالت طبیعی بر می گرداند. واکنش متقابل بین گیرنده های mGluR5 و NMDA نیز در چنین اثراتی دخالت دارد [۵۶، ۸، ۴۴].

اختلالات اضطراب: درمان اختلالات اضطراب به مقدار زیادی با استفاده از بنزودیازپین ها مثل دیازپام صورت می گیرد که اثرات درمانی محدودی داشته و از طرفی اثرات جانبی زیادی نظیر اختلال حافظه، سوء مصرف و وابستگی فیزیکی را به همراه دارد. لذا نیاز به گسترش درمانهای جدید با اثرات جانبی کمتر کاملاً احساس می شود. یکی از این درمانها آگونیست های گروه II، mGluR می باشد. گیرنده های مذکور عمدتاً در غشای پیش سیناپسی در نواحی کورتکس، تالاموس، استراتوم، آمیگدالا و هیپوکامپ قرار دارند که عمدتاً بعنوان کاهش دهنده اثرات گلوتاماتی در سیناپس به کار می روند. اعتقاد بر این است که این نواحی مغز نسبت به سایر نقاط دستگاه عصبی مرکزی نقش مهمی را در اختلالات اضطراب بعهده دارند. به نظر می رسد که فعالیت زیاد نوروترانسمیتر گلوتامات در این نواحی در پاتوژنز اضطراب و ترس دخالت دارد [۳۳، ۵]. بدلیل حضور گیرنده های گروه II، mGluR در بخش پیش سیناپسی این نواحی آگونیست های آن با کاهش اثر گلوتامات می توانند رفتارهای اضطراب را کاهش دهند.

یکی از مهمترین و اولین آگونیست های گروه II، mGluR که بوسیله جیم مون و همکارانش در کمپانی داروسازی الی لیلی<sup>۱</sup> تولید شد، LY354740 بود [۴۶]. این ترکیب یک آنالوگ گلوتامات است که از طریق خوراکی قابل مصرف بوده و در حد نانومولار زیرواحدهای mGluR2، mGluR3 را تحت تاثیر قرار می دهد. ترکیب مذکور هم در رات و هم در انسان علائم اضطراب را بهبودی بخشید و اثرات جانبی ناچیزی را به همراه داشت [۶]. با این حال LY354740 هنوز کارایی لازم را نداشت و از طرفی قابلیت دسترسی حیاتی آن از طریق خوراکی

1. Eli Lilly

گلوتامات در بیماری صرع: صرع یک اختلال مزمن همراه با تشنجهایی می باشد که سیستمهای ویژه ای را در مغز درگیر می کند. حملات صرع به دو دسته عمده شامل صرع پارسیل (کانونی) و صرع عمومی تقسیم می شوند. صرع پارسیل به یک منطقه از مغز محدود می شود و تشنجهای آن بوسیله گروهی از نورونها که بیش از حد فعال می شوند و فعالیت الکتریکی غیر طبیعی دارند، شروع می شود. اما در صرع عمومی تشنجهها در نواحی محدودی شروع می شوند، آنگاه منتشر شده و به صورت عمومی در می آیند و مسیرهای متعدد قشری و زیر قشری مغز را درگیر می کنند. داروهای خط اول ضد صرع می توانند بسیار موثر باشند ولی نسبت قابل توجهی از بیماران دارای تشنجهایی هستند که به داروها ضد صرع سنتی که عمدتاً از طریق کانالهای یونی یا گیرنده های پس سیناپسی عمل می کنند مقاوم هستند [۴۲، ۲۹]. مقاومت بعضی بیماران به داروهای ضد صرع اولیه و اثرات جانبی مربوط به آنها باعث شده است که درمانهای جدیدی که روی مولکولهای هدف جدیدی کار می کنند مورد توجه محققین قرار گیرند.

گیرنده های mGluR دارای نقش تنظیم کننده روی سایر نوروترانسمیترها هستند و به دلیل تاثیر از طریق پروتئین G و سیستمهای پیک دوم مدت اثرشان نسبت به گیرنده های یونوتروپیک گلوتامات بیشتر می باشد [۴۸]. با توجه به اینکه اطلاعات محدودی در مورد نقش گیرنده های mGluR در صرع ابسنس (پتیت مال) می باشد به مقدار بیشتری نقش گیرنده های مذکور را در این نوع صرع بررسی می کنیم.

گیرنده های mGluR و صرع پتیت مال: صرع پتیت مال فرمی از صرع است که حملات آن بصورت ناگهانی با از دست دادن هوشیاری بمدت کوتاه و توقف اعمال رفتاری همراه می باشد. بیشترین گروه سنی را که تحت تاثیر قرار می دهد اطفال هستند که از سن ۳-۵ سالگی شروع می شود و تا زمان بلوغ ادامه پیدا می کند. طی این تشنجهها در انسان و مدل‌های حیوانی، تالاموس و کورتکس با یکدیگر با فرکانس ۳ هرتز بصورت تخلیه نیزه و موج<sup>۳</sup> (SWD) دچار تشنج می شوند که بوسیله انسفالوگرام قابل ثبت می باشد [۲۹، ۲].

ترکیبات ضد اضطراب جدید مورد مطالعه قرار گرفته است. طی سالهای اخیر آنتاگونیست های انتخابی متعددی برای زیرواحد mGluR5 شناسایی شده است که مهمترین آن SIB-1757 و SIB-1893 می باشد ولی بدلیل خواص شیمیایی آنها هیچکدام از این ترکیبات برای مطالعه در موجود زنده مناسب نبوده است. در سالهای اخیر ترکیب دیگری که آنتاگونیست قوی mGluR5 می باشد و از لحاظ ساختمانی مشتق نزدیکی از ترکیبات فوق می باشد تحت عنوان MPEP فراهم شده است. MPEP در آزمایشات روی مدل‌های حیوانی اثرات ضد اضطراب مطلوبی را نشان داد [۵۸، ۱۴، ۶].

تلاش برای افزایش اثر MPEP در آزمایشات حیوانی باعث کشف آنالوگی از MPEP بنام MTEP گردید که به هنگام تزریق داخل صفاقی در رات‌ها نسبت به MPEP پنج بار اثرات ضد اضطراب قویتری را نشان داد. MTEP اثرات ضد اضطراب شبیه به دیازپام نشان داد و از طرفی اثرات جانبی آن هم بسیار کمتر از دیازپام بود. در زمان کشف MTEP مشتقات ساختمانی دیگری از MTEP نیز بدست آمد که از طریق خوراکی قابلیت دسترسی حیاتی مناسبی داشت و اثرات ضد اضطراب مطلوبی را هم به همراه داشت [۱۵].

در اواخر دهه ۱۹۷۰ بوسیله آزمایشگاههای مک نیل<sup>۱</sup> ترکیبی بنام فنوبام<sup>۲</sup> بعنوان ترکیب ضد اضطراب غیر بنزودیازپینی تولید گشت. اگرچه در آن زمان مکانیسم اثر آن شناخته نشده بود اما این ترکیب در آزمایشات کلینیکی متعددی مورد آزمایش قرار گرفت و نتایج آن نشان داد که در انسانهای مبتلا به اضطراب دارای اثرات درمانی مطلوبی بوده است. بعداً مطالعات پورتر و همکاران نشان داد که فنوبام آنتاگونیست قوی mGluR5 می باشد و محل اتصال آن با محل اتصال MPEP یکسان می باشد [۴۰]. فنوبام از این جهت که اولین آنتاگونیست mGluR5 است که بعنوان ترکیب ضد اضطراب مستقیماً در کلینیک بکار رفت، دارای اهمیت زیادی است. با این حال در مرحله دوم آزمایشات کلینیکی مشخص شد که دارای اثرات تحریک کننده روانی است و لذا مطالعات روی آن متوقف شد [۶].

### 3. Spike and wave discharge (SWD)

1. McNeil
2. Fenobam

تشدید کرده است و آنتاگونیست های mGluR4، در برابر این تشنجهای محافظت کرده است [۵۲]. بعلاوه موشهای فاقد mGluR4 نسبت به تشنجهای غایب ایجاد شده بوسیله آنتاگونیست های GABA<sub>A</sub> مقاوم بوده اند. از آنجایی که موشهای فاقد mGluR4 به آنتاگونیست های GABA<sub>A</sub> مقاوم بوده اند نتیجه می گیریم که mGluR4 مهار داخل سلولی TRN بوسیله GABA<sub>A</sub> را تنظیم می کند. لذا آنتاگونیست های GABA<sub>A</sub> تشنجهای غایب را با جلوگیری از اثرات مهاری داخل TRN ایجاد می کنند. این موشها نسبت به تشنجهای ایجاد شده بوسیله GHB یا آگونیست GABA<sub>B</sub> مقاوم نیستند و میکروتترزریقهای CPPG در TRN موشهای نژاد وحشی باعث همان محافظتی شده است که در موشهای فاقد گیرنده mGluR4 دیده شده است. بنابراین آگونیست های mGluR4 از طریق ممانعت از سلولهای TRN ممکن است فعالیت SWD را افزایش دهد. مطالعات نقش سایر گیرنده های گروه III نظیر mGluR7,8 در فعالیت SWD محدود بوده است، زیرا آگونیست های اختصاصی این گیرنده ها چندان در دسترس نمی باشد [۵۲، ۲].

گیرنده های mGluR و سوء مصرف مواد: بروز علائم مثبت و منفی در اثر مصرف و یا ترک مواد مخدر باعث تحریک شدید افراد برای مصرف اجباری آنها می گردد. شواهد قابل توجهی وجود دارد که گیرنده های یونوتروپیک گلوتامات نقش مهمی در تنظیم این رفتار دارند [۶۱، ۱۹]. بعلاوه در سالهای اخیر تحقیقات مختلفی صورت گرفته است تا نقش گیرنده های mGluR را نیز در این زمینه کشف کنند.

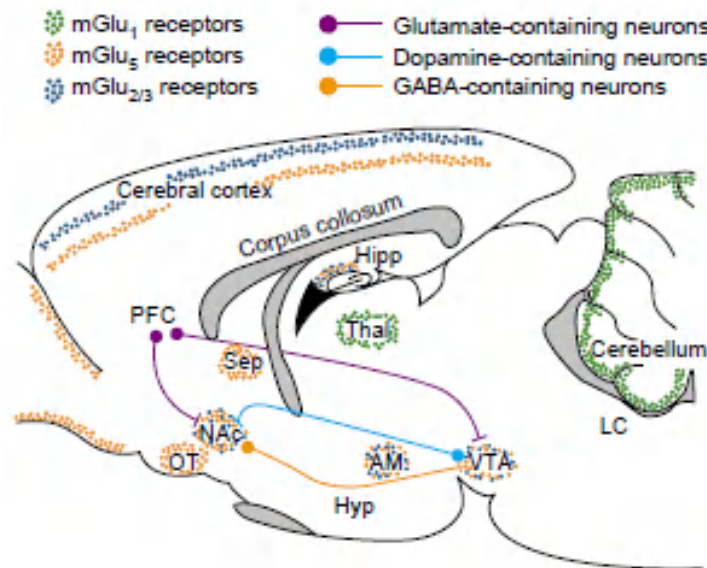
گیرنده های متابوتروپیک گلوتامات که مسئول اثرات آهسته انتقال سیناپسی گلوامات هستند، در دستگاه لیمبیک و نواحی قشر مغز که در اعتیاد به مواد مخدر نقش دارند، توزیع شده اند (تصویر شماره ۲). شواهد زیادی وجود دارد که بسیاری از اثرات اعتیاد آور مواد مخدر را گیرنده های mGluR تنظیم می کنند. بویژه گروه I گیرنده های mGluR نقش مهمی در تنظیم اثرات اجبار به مصرف مجدد مواد مورد سوء مصرف دارد. گروه II گیرنده های mGluR نیز در سازگاریهای سیناپسی که در پاسخ به مواجه شدن مزمن به مواد مخدر رخ می دهد، موثر بوده و در اثرات رفتاری که به هنگام ترک مصرف این مواد بروز می کند، دخلت دارند. بعنوان مثال آگونیست های گروه

در مورد گروه I گیرنده های mGluR گیرنده های MGluR1 در نواحی دریافت کننده قشر مغز روی سلولهای تقویت کننده تالاموس و سلولهای هسته رتیکولار تالاموس<sup>۱</sup> (TRN) قرار دارد در حالیکه mGluR5 روی اینترنورونهای موضعی موجود در تقویت کننده های تالاموس یافت می شود. آنتاگونیست های mGluR1، Ly367385 و AIDA به طور موثری فعالیت SWD در یک مدل موش ژنتیکی مبتلا به صرع غایب با جهش در زیر واحد  $\beta 4$  کانال کلسیمی فعال شده با ولتاژ بالا را مهار کرد [۱۰، ۲]. همچنین گزارش شده است MPEP آنتاگونیست mGluR5 نیز SWD را در این موشها مهار کرده است. MPEP علاوه بر اثر آنتاگونیستی روی mGluR5 روی گیرنده های NMDA هم اثر آنتاگونیستی دارد. بنابراین تفسیر نتایج MPEP مشکل می باشد، زیرا خود مهار گیرنده NMDA می تواند SWD را کاهش دهد. این یافته ها کاربرد آنتاگونیست های mGluR1 را درمان تشنجهای پتیت مال تأیید می کند اما نقش بالقوه mGluR5 همچنان نا مشخص باقی می ماند [۲۴، ۲].

در مورد نقش درمانی گروه mGluR II روی فعالیت SWD در موجود زنده نتایج متضادی گزارش شده است. در سال ۲۰۰۱ moldrich و همکاران دریافتند که تجویز آگونیست های گروه mGluR II شامل Ly379268 یا Ly389795 داخل بطن مغز فعالیت SWD را در موشهای lh/lh کاهش می دهد. با این حال مطالعه در حیوانات WAG/Rij مدل ژنتیکی صرع غایب در رات نشان داده است که Ly379268 تعداد SWD را افزایش می دهد و دوز بالای آنتاگونیست گروه mGluR II، یعنی ترکیب Ly341495 فعالیت SWD را کاهش داده است. همچنین الکساندر و گادوین در سال ۲۰۰۶ عنوان کردند که اثر Ly341495 ممکن است ناشی از مهار سایر گیرنده های mGluR باشد [۲۸، ۲].

عنوان شده است که گروه III گیرنده های mGluR دارای نقش محافظت کننده سلولهای عصبی هستند، اگر چه به نظر می رسد که زیر واحد mGluR4 دارای اثر پیش تشنجی می باشد. تزریق L-AP4 آگونیست گروه III در TRN تشنجهای ایجاد شده بوسیله آنتا گونیست ها GABA<sub>A</sub> را

#### 1. Thalamic Reticular nucleus



**شکل ۲-** تصویر شماتیک مغز موش صحرایی: نواحی مغز و مسیرهای نوروترانسمیتری که اثرات سوء مصرف مواد را بر عهده دارند و توزیع گیرنده های mGluR1 و mGluR2,3 و mGluR5 را در این نواحی مغز نشان می دهد. نورونهای حاوی دو پامین از تگمنتوم شکمی (VTA) منشأ می گیرند و به طرف نواحی مختلف مغز از جمله نوکلئوس اکامبیس (NAC) می روند. به نظر می رسد افزایش فعالیت نوروترانسمیتر دوپامین که در اثر سوء مصرف مواد در فیبرهای تگمنتوم شکمی به نوکلئوس اکامبیس اتفاق می افتد، نقش مهمی در تنظیم اثرات اجبار به مصرف مجدد مواد مورد سوء مصرف دارد. نورونهای حاوی نوروترانسمیتر مهاری GABA از نوکلئوس اکامبیس به تگمنتوم شکمی بر می گردند و نقش مهمی در تنظیم نوروترانسمیتری مزوآکامبیس بازی می کنند. نورونهای حاوی گلوآتامات از کورتکس پری فرونتال (PFC) منشأ می گیرند و به طرف نوکلئوس اکامبیس و تگمنتوم شکمی حرکت می کنند. افزایش سیستم نوروترانسمیتری گلوآتامات در نوکلئوس اکامبیس ممکن است در برگشت به مصرف دارو طی دوره ترک دارو دخالت داشته باشد (اقتباس از رفرانس شماره ۲۱).

AM: آمیگدالا، Hipp: هیپوکامپ، Hyp: هیپوتالاموس، LC: لوکوس سرولئوس، OT: جوانه بویایی، Sep: سپتوم، Thal: تالاموس.

بر اساس این مطالعات آنتاگونیست های mGluR5 یا آگونیست های گروه II، mGluR، رهیافتهای امیدوارکننده جدیدی را برای درمان سوء مصرف مواد و ترک اعتیاد فراهم می کنند.

در اوایل دهه ۱۹۵۰ Olds و Milner کشف کردند راتها توانایی آن را دارند که بعضی از نواحی مغزشان را بصورت خود تحریکی الکتریکی به کار اندازند [۳۴]. براساس این مشاهدات و یافته های بعدی مشخص شد که خود تحریکی داخل مغزی<sup>۱</sup> (ICSS) به طور مستقیم مدارهای انعام و پاداش را تحریک می کند. حداقل جریانی که باعث رفتار خود تحریکی داخل مغزی می شود تحت عنوان آستانه تحریک ICSS خوانده می شود و بعنوان معیار دقیقی برای عملکرد انعام و پاداش مغز به کار می رود. پس از آن مشاهده شد که تجویز حاد مواد مورد سوء مصرف شامل تحریک کننده های روانی حرکتی، تریاکها و نیکوتین آستانه تحریک ICSS را کاهش می دهند. این کاهش

II، mGluR اثرات ترک اعتیاد تعدادی از مواد مورد سوء مصرف نظیر الکل، کوکائین و هروئین را کاهش داده اند [۱۹]. مطالعات نشان داده است که تجویز مکرر کوکائین باعث افزایش میزان گلوآتامات در بخش کلیدی انعام و پاداش مغز یعنی نوکلئوس اکامبیس می شود. لذا ممکن است با فعال سازی گیرنده های mGluR پیش سیناپسی یا مهار گیرنده های mGluR پس سیناپسی که تنظیم آزادسازی گلوآتامات را بعهد دارند، بتوانیم با اثرات تجویز مکرر کوکائین مقابله کنیم. mGluR5 به مقدار زیادی در نوکلئوس اکامبیس وجود دارد و تجویز تکراری سیستمیک کوکائین میزان mRNA این زیرواحد را در نوکلئوس اکامبیس افزایش می دهد. جالب توجه است که موشهای فاقد ژن mGluR5 در برابر کوکائین، پاسخهای تیبیک افزایش فعالیت لکوموتور را نشان نداده اند. ویژگیهای تمایل به مصرف مجدد کوکائین در این موشهای جهش یافته وجود نداشته است. ترکیب MPEP که آنتاگونیست mGluR5 می باشد نیز بصورت وابسته به دوز مصرف کوکائین را در موشهای وحشی کاهش داده است [۲۷].

1. Intracranial self-stimulation (ICSS)

نیکوتین یا کوکائین را کاهش دهد. این اطلاعات نشان می دهد که اگر چه گیرنده های mGluR2,3 و mGluR5 نقش مهمی در تنظیم عملکرد پایه انعام و پاداش دارند ولی نیکوتین و کوکائین آستانه تحریک ICSS را از طریق مکانیسمی مستقل از این گیرنده ها کاهش می دهند [۲۱].

جالب توجه اینکه آنتاگونیست گیرنده mGluR1، BAY367620 کاهش آستانه ها تحریکی ICSS که بعد از تجویز حد دیزوسیپلین<sup>۱</sup> مشاهده شده است را مهار کرده است. دیزوسیپلین آنتاگونیست غیر رقابتی گیرنده NMDA می باشد که عملکرد انعام و پاداش مغز را افزایش می دهد. با این حال آستانه های پایه ICSS بوسیله BAY367620 تحت تأثیر قرار نمی گیرد [۳۶] بنابراین امکان دارد که گیرنده های mGluR2, 3 و mGluR5 عملکرد پایه انعام و پاداش مغز را تنظیم می کنند در حالیکه گیرنده mGluR1 به طور انتخابی افزایش-های ایجاد شده بوسیله مواد در عملکرد پاداش مغز را تنظیم می کنند [۱۶].

## بحث

بدلیل پراکندگی وسیع انواع مختلف گیرنده های mGluR و دخالتشان در طیف وسیعی از فعالیت‌های دستگاه عصبی مرکزی، گیرنده های مذکور بعنوان جایگاه‌های هدف مناسبی برای گسترش انواع ترکیبات درمانی که بتوانند بسیاری از اختلالات روانی و عصبی را درمان کنند، مطرح هستند. تحقیقات مختلف نشان داده است که آگونیست های گروه II و گروه III گیرنده های mGluR از طریق کاهش آزادسازی گلوتامات و تأثیر پیش سیناپسی می توانند اثر محافظت کننده نوروئی داشته باشند در حالیکه آگونیست های گروه I ممکن است منجر به سمیت تحریکی شوند. در حال حاضر پیشرفت قابل ملاحظه ای در تولید آگونیست های انتخابی که مستقیماً روی گیرنده های مختلف mGluR اثر می کنند، بوقوع پیوسته است. تعدادی از این ترکیبات به مرحله آزمایشات بالینی هم رسیده اند که نتایج رضایت بخشی را در درمان بعضی از اختلالات عصبی نشان داده اند. مهمترین آن استفاده از

آستانه تحریک ICSS ایجاد شده بوسیله مواد مورد سوء مصرف باعث افزایش عملکرد انعام و پاداش در مغز شده و بخش اعظم اثرات رضایت بخش این مواد را به همراه دارد [۲۱].

اولین بار Taber و Fibiger در سال ۱۹۹۵ نشان دادند که گیرنده های mGluR ممکن است در تنظیم رفتار ICSS نقش داشته باشند. در مطالعه آنها وقتی دوزهای کم (100µm)، آگونیست وسیع الطیف گیرنده های mGluR یعنی ترکیب ACPD در نوکلئوس اکامینس راتها تجویز شد، میزان پایه آزادسازی دوپامین در نوکلئوس اکامینس کاهش یافت، در حالیکه دوز بالاتر آن (1mM) آزادسازی دوپامین در این ناحیه را افزایش داد. مهمترین نکته دوز پایین تر ACPD آزادسازی دوپامین در این ناحیه را بعد از تحریک الکتریکی کورتکس پری فرونتال یا ناحیه تگمتموم شکمی مهار کرد. در واقع این نواحی مغز رفتار خود تحریکی را تقویت می کنند. اطلاعات فوق نشان می دهند که گیرنده های مختلف mGluR ممکن است عملکرد مرکز انعام و پاداش مغز را به روشهای متفاوتی تنظیم کنند [۵۵]. در سالهای اخیر نشان داده شده است که آگونیست گیرنده های مهاری گروه II متابوتروپیک گلوتامات، ترکیب Ly314582، آستانه تحریک ICSS را بالا می برد. براساس این مشاهدات احتمالاً گیرنده های گروه II، mGluR عملکرد انعام و پاداش مغز را به طور منفی تنظیم می کنند. ولی در مورد mGluR5 آنتاگونیست انتخابی آن یعنی ترکیب MPEP آستانه تحریک ICSS را افزایش داده است لذا این گیرنده احتمالاً عملکرد انعام و پاداش مغز را به طور مثبت تنظیم می کند [۲۱، ۲۰].

براساس یافته های فوق به نظر می رسد که مواد مورد سوء مصرف می توانند عملکرد انعام و پاداش مغز را با افزایش انتقال سیناپسی گلوتامات تسهیل کنند. این اثر از طریق کاهش فعال شدن گیرنده های مهاری پیش سیناپسی mGluR2,3 یا افزایش اثرات گیرنده های پس سیناپسی mGlu5 صورت می گیرد به هر حال ترکیب Ly314582 آگونیست گیرنده های mGlu2,3 که به تنهایی آستانه های تحریک ICSS را بالا می برد، اثر کاهش آستانه تحریک ناشی از تجویز حد نیکوتین را مهار نمی کند. آنتاگونیست گیرنده mGluR5 یعنی ترکیب MPEP نیز که آستانه تحریک ICSS را افزایش می دهد، نتوانسته است اثرات کاهش دهنده آستانه تحریک

1. Dizocipiline

مصرف را گیرنده های mGluR کنترل می کنند بنابراین لیگاند های گیرنده های مذکور در درمان سوء مصرف مواد و ترک اعتیاد مثر ثمر خواهند بود. نتیجتاً اینکه پیشرفت دانش ما در باره اثرات فیزیولوژیک و عملکرد های اختصاصی گیرنده های mGluR و تولید لیگاندهای اختصاصی تر این گیرنده ها نوید بخش یافتن ترکیبات کارآمدتر برای درمان بسیاری از بیماریهای دستگاه عصبی می باشد و باعث پیشرفت چشمگیری در نوروفارماکولوژی خواهد گشت.

اگونیسست های گروه II گیرنده های mGluR برای درمان اضطراب و اگونیسست های دارای قدرت انتخابی بالا برای گیرنده های mGluR 2/3 نظیر LY2140023 برای درمان علائم مثبت و منفی افراد مبتلا به اسکیزوفرنی بدون عوارض جانبی نظیر افزایش پرولاکتین و افزایش وزن بدن بوده است. افزایش دهنده های اثر گیرنده mGluR4 در مدل های حیوانی علاوه بر درمان علائم بیماری پارکینسون، روند گسترش بیماری را نیز کند ساخته است و اگونیسست های گروه II و III در درمان مدل های حیوانی صرع نتایج رضایت بخشی داشته است. علاوه بر این بسیاری از اثرات اعتیاد آور مواد مورد سوء

## References

- [1] Adamchik Y, and Baskys A, Glutamate -mediated neuroprotection against N-methyl-D-aspartate toxicity: a role for metabotropic glutamate receptors. *Neurosci* 99 (2000) 731-736.
- [2] Alexander GM, and Godwin DW, Metabotropic glutamate receptors as a strategic target for the treatment of epilepsy. *Epilepsy Res* 71 (2006) 1-22.
- [3] Awad H, Hubert GW, Smith Y, Levey AL, and Conn PJ, Activation of metabotropic glutamate receptor 5 has direct excitatory effects and potentiate NMDA receptor currents in neurons of the subthalamic nucleus. *J Neurosci* 20 (2000) 7871-7879.
- [4] Baskys A, and Blaabjerg M, Understanding regulation of nerve cell death by mGluRs as a method for development of successful neuroprotective strategies. *J Neurol Sci* 229 (2005) 201-209.
- [5] Bergnik V, van Megan HJ, and Westenberg H G, Glutamate and anxiety, *Annu. Rev. Eur. Neuropsychopharmacol* 14 (2004) 175-183.
- [6] Brady AE, and Conn PG, Metabotropic glutamate receptor ligands as novel therapeutic agents, In: Gereau R.W., and Swanson G.T., editors. *The glutamate receptors* Humana Press (2008) p: 529-564.
- [7] Brakeman PR, Lanahan AA, O'Brien R, Roche K, Barnes CA, Haganir L, et al, Homer: a protein that selectively binds metabotropic glutamate receptors. *Nature* 386 (1997) 284-288.
- [8] Breyse N, Amarlic M, and Slain P, Metabotropic glutamate 5 receptor blockade alleviate akinesia by normalizing activity of selective basal-ganglia structures in parkinsonian rats. *J Neurosci* 28 (2003) 8302-8309.
- [9] Bueno AB, Collado I, de Dois A, Dominguez C, martin JA, Martin LM, et al, Dipeptides as effective prodrugs of the unnatural amino acid (+)-2-aminobicyclo [3.1.0] hexane-2,6-dicarboxylic acid (LY354740), a selective group II metabotropic glutamate receptor agonist. *J Med Chem* 48 (2005) 5305-5320.
- [10] Burges DL, Jones JM, Meisler MH, and Nobles JL, Mutation of the Ca<sup>2+</sup> channel beta subunit gene Cchb4 is associated with ataxia and seizures in the lethargic (lh) mouse. *Cell* 88 (1997) 385-392.
- [11] Cartmell J, Monn JA, and Schoepp DD, The metabotropic glutamate 2/3 receptor agonists LY354740 and LY379268 selectively attenuate phencyclidine versus d-amphetamine motor behaviors in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 29 (1999) 161-170.
- [12] Chiamulera C, Eddina-Jordan MP, Zocchi A, Marcon C, Cottiny C, Tacconi S, et al, Reinforcing and locomotor stimulant effects of cocaine are absent in mGluR5 null mutant mice. *Nat Neurosci* 4 (2001) 873-874.
- [13] Chung SC, Bianchi R, Kim D, Shin SH, Wong RK, Group I metabotropic glutamate receptors elicit epileptiform discharges in the hippocampus through PLCbeta1 signaling. *J Neurosci* 21 (2001) 6387-6394.
- [14] Conn PJ, and Pin GP, Pharmacology and function of metabotropic glutamate receptors. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 37 (1997) 205-237.

- [15] Cosford ND, Tehrani L, Roppe J, Schweiger E, Smith ND, Anderson J, et al, 3-[(2-methyl-1-3-thiazol-4-yl) ethynyl]-pyridine (MTEP): a potent and highly selective metabotropic glutamate subtype 5 receptor antagonist with anxiolytic activity. *J Med Chem* 46 (2003) 204-206.
- [16] De Vry J, Hovarth E, and Schreiber R, Neuroprotective and behavioral effects of the selective metabotropic glutamate mGlu (1) receptor antagonist BAY367620. *Eur J Pharmacol* 428 (2001) 203-214.
- [17] Farooqui A, Ong WY, and Horrochs L, Neurochemical aspects of excitotoxicity, Publisher: Spriger-verlag NewYork *Chapter7* (2008) 137-160.
- [18] Gonzalez-Maeso G, Ang RL, Yuen T, Chan P, Weisstaub NV, Lopez-Gimenez JF et al, Identification of a serotonin/glutamate receptor complex implicated in psychosis. *Nature* 452 (2008) 93-97.
- [19] Kalivas PW, and Volkow ND, The neural basis of addiction: a pathology of motivation and choice. *Am J Psychiatry* 162 (2005) 1403-1413.
- [20] Kenny PJ, Group II metabotropic and  $\alpha$ - amino-3-hydroxyl-5-methyl-4-isoxazole propionate (AMPA)/kinate glutamate receptors regulate the deficit in brain reward function associated with nicotine withdrawal in rats, *J Pharmacol Exp Ther* 306 (2003) 1068-1076.
- [21] Kenny PJ, and Markou A, The ups and downs of addiction: role of metabotropic glutamate receptors. *Trends Pharmacol Sci* 25 (2004) 265-272.
- [22] Kew JNC, and Kemp JA, Ionotropic and metabotropic glutamate receptor structure and pharmacology. *Psychopharmacology* 179 (2005) 4-29.
- [23] Lau A, and Tymianski M, Glutamate receptors, neurotoxicity and neurodegeneration. *Eur J Physiol* 460 (2010) 525-542.
- [24] Lojkova D and Mares P Anticonvulsant action of an antagonist of metabotropic glutamate receptors mGluR5 MPEP in immature rats. *Neuropharmacol* 49 (2005) 219-229.
- [25] Maiese K, Greenberg R, Boccone L, and Swiriduk M, Activation of the metabotropic glutamate receptor is neuroprotective during nitric oxide toxicity in primary hippocampal neurons of rat. *Neurosci Lett* 194 (1995) 173-176.
- [26] Mannaioni G, Marino MJ, Valenti O, Traynelis SF, and Conn PJ, Metabotropic glutamate receptors 1 and 5 differentially regulate CA1 pyramidal cell function. *J Neurosci* 21 (2001) 5925-5934.
- [27] Mcgeehan AJ, and Olive MF, The mGluR5 antagonist MPEP reduces the conditioned rewarding effects of cocaine but not other drugs of abuse. *Synapse* 47 (2003) 240-242.
- [28] Moldrich RX, Jeffrey M, Talebi A, Beart PM, Chapman AG, and Meldrum BS, Anti-epileptic activity of group II metabotropic glutamate receptor agonists (-)-2-oxa-4-aminobicyclo [3.1.0] hexane-4,6-dicarboxylate (LY379268) and (-)-2-thia-4-aminobicyclo [3.1.0] hexane-4,6-dicarboxylate (LY389795). *Neuropharm* 41 (2001) 8-18.
- [29] Mycek MJ, Harvey RA, and Champe PC, *Lippincott's illustrated reviews, Pharmacology*. Translated to Persian by Sarahroodi S., 2nd edition Teimoorzadeh publication, Tehran, Iran (2003) P: 170-175.
- [30] Neugebauer V, Group III metabotropic glutamate receptors (mGlu4, mGlu6, mGlu7, and mGlu8) In: Gereau R.W., and Swanson G.T., editors. *The glutamate receptors*, Humana Press, (2008) p: 489-508.
- [31] Niswender CM, and Conn PJ, Metabotropic glutamate receptors: physiology, pharmacology, and disease. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 50 (2010) 295-322.
- [32] Nordquist RE, Steckler T, Wettstein JG, Mackie C, and Spooren W, Metabotropic glutamate receptor modulation, translational methods and biomarkers: relationship with anxiety. *Psychopharmacol* 199 (2008) 389-402.
- [33] Ohishi H, Shigemoto R, Nakanishi S, and Mizuno N, Distribution of the messenger RNA for a metabotropic glutamate receptor, mGluR2 in the central nervous system of the rat. *Neurosci* 53 (1993) 1009-1018.
- [34] Olds J, and Milner PM, Positive reinforcement produced by electrical stimulation of the septal area and other regions of rat brain. *J Comp Physiol Psychol* 47 (1954) 419-427.
- [35] Olney JW, Fuller T, and de Gubareff T, Acute dendrotoxic changes in the hippocampus of kainite treated rats. *Brain Res* 176 (1979) 91-100.
- [36] Ossowska K, Konieczny J, Wardas J, Golembiowska K, Wolfarth S, and Pile A, The role of striatal metabotropic glutamate receptors in Parkinson's disease. *Amino Acids* 23 (2002) 193-198.
- [37] Patil ST, Zhang L., Martenyi F, Lowe ST, Jackson KA,



- Andreev BV, et al, Activation of mGlu2/3 receptors as a new approach to treat schizophrenia: a randomized phase 2 clinical trial. *Nature Medicine* 13 (2007) 1102-1107.
- [38] Pinheiro PS, and Mulle C, Presynaptic glutamate receptors: physiological functions and mechanisms of action. *Nat Rev Neurosci* 9 (2008) 423-436.
- [39] Pisani A, Gubellini P, Bonsi P, Conquet F, Picconi B, Centonze D, et al, Metabotropic glutamate receptor 5 mediates the potentiation of NMDA responses in medium spiny striatal neurons. *Neurosci* 106 (2001) 579-587.
- [40] Porter RH, jacschke G, Spooren W, Ballard TM, Buttelmann B, Kolczewski S, et al, Fenobam: a clinically validated nonbenzodiazepine anxiolytic is a potent, selective, and noncompetitive mGlu5 receptor antagonist with inverse agonist activity. *J Pharmacol Exp Ther* 315 (2005) 711-721.
- [41] Rang HP, Dale MM, Ritter JM, and Moore PK, *Pharmacology*, 5th edition, Churchill Livingstone, UK, (2003) 490-502.
- [42] Rogawski MA, and Loscher W, The neurobiology of antiepileptic drugs. *Nat Rev Neurosci* 5 (2004) 553-564.
- [43] Salt TE, and Binns KE, Contribution of mGlu1 and mGlu5 receptors to interactions with NMDA receptor-mediated responses and nociceptive sensory responses of rat thalamic neurons. *Neurosci* 100 (2000) 375-380.
- [44] Sanchez-Pernaute R, and Brownwell AL, Therapeutic exploration of metabotropic glutamate receptor antagonists in Parkinson's disease by positron emission tomography. *Touch Briefing* (2009) p: 21-24.
- [45] Schaffhauser H, Rowe BA, Morales S, Chavez- Noriega LyR, Tachec C, et al, Pharmacological characterization and identification of amino acids involved in the positive modulation of metabotropic glutamate receptor subtype 2. *Mol Pharmacol* 64 (2003) 798-810.
- [46] Schoepp DD, Wright RA, Levine IR, Gaydos B, and Potter WZ, LY354740, an mGlu2/3 receptor agonist as a novel approach to treat anxiety/stress. *Stress* 6 (2003) 189-197.
- [47] Schroder UH, Optiz T, Jager T, Sabelhaus CF, Breder J, and Reymann KG, Protective effect of group I metabotropic glutamate receptor activation against hypoxic/hypoglycemic injury in rat hippocampal slices: timing and involvement of protein kinase C. *Neuropharmacol* 38 (1999) 209-216.
- [48] Shahraki A and Stone T W Interactions between adenosine and metabotropic glutamate receptors in the rat hippocampal slice. *British J Pharmacol* 138 (2003) 1059-1068.
- [49] Shahraki A, and Stone TW, Blockade of presynaptic adenosine A1 receptor responses by nitric oxide and superoxide in rat hippocampus. *EurJ Neurosci* 20 (2004) 719-728.
- [50] Shahraki A, and Stone T.W, Longterm potentiation and adenosine sensitivity are unchanged in the AS/AGU protein kinaseC $\gamma$ -deficient rat. *Neurosci Lett* 327 (2002) 165-168.
- [51] Shahraki A, Ionotropic glutamate receptors and their role in neurological diseases. *J Kerman Univ Med Sci* 17 (2010) 361-378.
- [52] Snead OC, Banerjee PK, Burnham M, and Hampson D, Modulation of absence seizures by the GABA (A) receptor: a critical role for metabotropic glutamate receptor 4 (mGluR4). *J Neurosci* 20 (2000) 6218-6224.
- [53] Stone TW, Adenosine, neurodegeneration and neuroprotection. *Neurol research* 27 (2005) 161-168.
- [54] Stone TW, and Darlington G, *Pills, potions, poisons, how drugs work*. Translated to Persian by: Shahraki A., Afroz pub p (2008) 159-174.
- [55] Taber MT, and Fibiger HC, Electrical stimulation of the prefrontal cortex increases dopamine release in the nucleus accumbens of the rat: modulation by metabotropic glutamate receptors. *J Neurosci* 15 (1995) 3896-3904.
- [56] Turle-Lorenzo N, Breyse N, Baunez C, and Amarlic M, Functional interaction between mGlu5 and NMDA receptors in a rat model of Parkinson's disease. *Psychopharmacol* 179 (2005) 117-127.
- [57] Valenti O, Mannaioni G, Seabrook GR, Conn J, and Marino MJ, group III metabotropic glutamate receptor mediated modulation of excitatory transmission in rodent substantia nigra pars compacta dopamine neurons. *J Pharmacol Exp Ther* 313 (2005) 1296-1304.
- [58] Varty GB, Forlani A, Fredduzzi S, Grzelak ME, Guthrie DH, et al, The antinociceptive and anxiolytic-like effects of the metabotropic glutamate receptor 5 (mGluR5) antagonists, MPEP and MTEP, and the mGluR1 antagonist, Ly456236, in rodents: a comparison of efficacy and side effect profiles. *Psychopharmacol* 179

- (2005) 207-217.
- [59] Varty GB, Grill M, Forlani A, Fredduzzi S, Grazelak ME, Guthrie DH, et al, The antinociceptive and anxiolytic-like effects of mGluR5 antagonists, MPEP and Mtep, and the mGluR1 antagonist, LY456236, in rodents: a comparison of efficacy and side-effect profiles. *Psychopharmacol* 179 (2005) 207-217.
- [60] Wang Q, Yu S, Simonyi A, Sun GY, and Sun AY, Kainic acid-mediated excitotoxicity as a model for neurodegeneration. *Mol Neurobiol* 31 (2005) 3-16.
- [61] Xi Z.X, and Stein EA, Blockade of ionotropic glutamatergic transmission in the ventral tegmental area reduces heroin reinforcement in rat. *Psychopharmacol* 164 (2002) 144-150.
- [62] Xiao B, Tu CJ and Worley PF, Homer: a link between neural activity and glutamate receptor function. *Curr Opin Neurobiol* 10 (2000) 370-374.